

# **PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : **02-134368**

(43)Date of publication of application : **23.05.1990**

---

(51)Int.Cl. **C07D213/74**

**A61K 31/44**

**A61K 31/505**

**A61K 31/535**

**A61K 31/55**

**C07D213/82**

**C07D239/42**

**C07D401/04**

---

(21)Application number : **01-250834** (71)Applicant : **PHARMACIA AB**

(22)Date of filing : **28.09.1989** (72)Inventor : **OLSSON KNUT G**

**ABRAMO AINA L**

LUNDSTEDT ERIK T

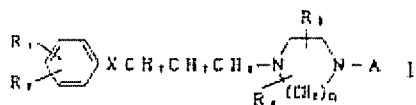
HARRY NORDVI CURT

(30)Priority

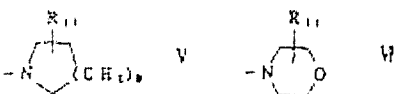
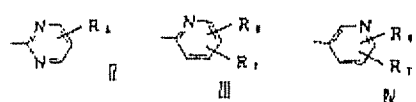
Priority number : 88 8803429 Priority date : 28.09.1988 Priority SE

country :

(54) NOVEL PYRIDYL-AND PYRIMIDYL DERIVATIVE



(57)Abstract:



NEW MATERIAL: A compd. represented by

formula I [wherein R1 is a halogen or H; R2

is a halogen; X is O, S or methylene; R3 and

R4 are each H or a lower alkyl; (n) is 2 or 3;

A is a group represented by formula II

(wherein R5 is R3, R4 or a halogen, a group

represented by formula III (wherein R6 and

R7 are each R5 or an electron acceptive group (e.g.; cyano, nitro or CF3) or a

group represented by formula IV and B is a group represented by formula V

(wherein R<sub>11</sub> is R<sub>3</sub> or R<sub>4</sub> and (m) is 1-4) or a group represented by formula VI]

and its salt.

EXAMPLE: 4-[4-(p-Fluorophenyl)butyl]-1-(6-chloro-2-pyridyl)piperazine

hydrochloride.

USE: A medicine having psychotropic characteristics and useful for mental disorders such as a mental disease, depression or an anxiety syndrome and capable of also treating tension and anxiety of an animal.

PROCESS: For example, a compd. represented by formula VII (wherein Y is an eliminable group, for example, a halogen or an alkyl sulfonate) and a compd. represented by formula VIII are reacted to perform N-alkylation to obtain the compd. represented by formula I.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-134368

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)5月23日

C 07 D 213/74  
A 61 K 31/44  
31/505

AAK

8314-4C

※

審査請求 未請求 請求項の数 14 (全8頁)

⑭ 発明の名称 新規なビリジル-およびビリミジル誘導体

⑰ 特 願 平1-250834

⑱ 出 願 平1(1989)9月28日

優先権主張 ⑳ 1988年9月28日㉑ スウェーデン(SE)㉒ 8803429-3

⑳ 発 明 者 クヌート・グンナル・ スウェーデン国エス-211 36マルミヨ。バルツアースガ  
オルソン タン 2

㉑ 発 明 者 アイナ・リスベート・ スウェーデン国エス-237 00ビエレット。イエーラ ヴ  
アブラモ アツルスヴェイエエン30アー

㉒ 発 明 者 エリク・トルビヨル スウェーデン国エス-240 21 リヨツデチヨビンゲ。イ  
ン・ルンドステット ヨークプロムステルヴェイエエン 37

㉓ 出 願 人 フアーマシア・アクチ スウェーデン国エス-751 82 ウプサラ(番地なし)  
エボラーグ

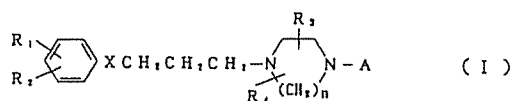
㉔ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名  
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 新規なビリジル-およびビリミ  
ジル誘導体

2. 特許請求の範囲

1) 次の一般式(I):



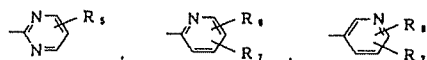
(式中R<sub>1</sub>はハロゲンまたは水素であり、そし  
て、R<sub>2</sub>はハロゲンであり；

Xは酸素、硫黄またはメチレンのいずれか  
であり；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同じかまたは異なっていて、  
水素および低級アルキルから選択され；

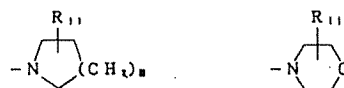
nは2または3であり；

Aは次のビリミジル基またはビリジル基：

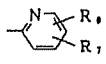


(式中、R<sub>1</sub>は水素、低級アルキルまたはハロ  
ゲンから選択され；R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同じかま  
たは異なっていて、水素、ハロゲン、低級ア  
ルキル、電子供与基、例えば低級アルコキシ  
またはヒドロキシ、電子受容基、例えばシア  
ノ、ニトロ、トリフルオロメチル、COOR<sub>5</sub>、  
CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>またはCO-B(ただしR<sub>5</sub>は水素または  
低級アルキル；R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は同じかまたは  
異なっていて水素、低級アルキルおよびシク  
ロアルキルから選択され；

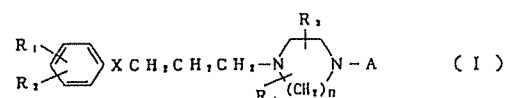
Bは次の基：



(式中、mは1、2、3または4であり；R<sub>11</sub>  
は水素または低級アルキルから選択される)  
から選択される)から選択される)である)  
の新規化合物および薬理学的に活性のあるそ

- の塩。
- 2)  $R_1$ が水素であり、 $R_2$ がハロゲン、好ましくはフルオロである請求項1記載の化合物。
- 3)  $n = 2$ である請求項1および2に記載の化合物。
- 4)  $R_3$ および $R_4$ が水素またはメチル、好ましくは水素である請求項1または2記載の化合物。
- 5) Aが  である請求項1、2または3記載の化合物。
- 6)  $R_1$ が水素、アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アミド、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロまたはシアノであり、そして、 $R_2$ が水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、カルボキシ、シアノまたはアミド基である請求項4記載の化合物。
- 7) Xが酸素またはメチレンである請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

- 8)  $R_1$ が水素、アルキル、またはトリフルオロメチルであり、 $R_2$ はアルコキシ、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノまたはアミド基であり、 $R_3$ は3位に存在する請求項5記載の化合物。
- 9) Xが酸素である請求項1～8のいずれか1項記載の化合物。
- 10)  $R_1$ は水素であり、 $R_2$ は水素、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシまたはアミド置換基である請求項6記載の化合物。
- 11)  $R_3$ がアミド、ヒドロキシ、水素、メチル、シアノまたはメトキシ置換基である請求項7記載の化合物。
- 12) 次の一般式(I)



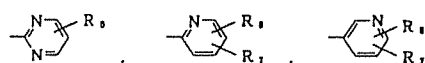
〔式中 $R_1$ はハロゲンまたは水素であり、そして、 $R_2$ はハロゲンであり；

Xは酸素、硫黄またはメチレンのいずれかであり；

$R_3$ および $R_4$ は同じかまたは異なっていて、水素および低級アルキルから選択され；

$n$ は2または3であり；

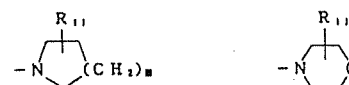
Aは次のピリミジル基またはピリジル基：



〔式中、 $R_1$ は水素、低級アルキルまたはハロゲンから選択され； $R_2$ および $R_3$ は同じかまたは異なっていて、水素、ハロゲン、低級アルキル、電子供与基、例えば低級アルコキシまたはヒドロキシ、電子受容基、例えばシアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $\text{COOR}_1$ 、 $\text{CONR}_1$ 、 $R_1$ または $\text{CO-B}$ （ただし $R_1$ は水素または低級アルキル； $R_2$ および $R_3$ は同じかまたは

異なっていて水素、低級アルキルおよびシクロアルキルから選択され；

Bは次の基：



〔式中、 $m$ は1、2、3または4であり； $R_{11}$ は水素または低級アルキルから選択される〕から選択される〕である〕の新規化合物および薬理学的に活性のあるその塩を、次の工程すなわち：

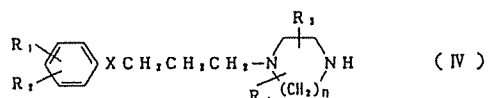
一般式(II)：



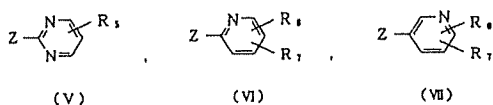
〔式中 $R_1$ および $R_2$ は上記定義のとおりでありYは離脱基である〕の化合物を、一般式(III)：



〔式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $n$ および $A$ は上記定義のとおりである〕の化合物と反応させるか、または、一般式(IV)：



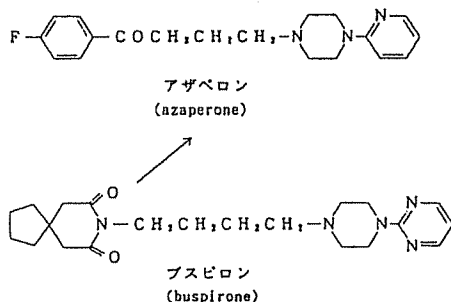
〔式中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $n$ は上記定義のとおりである〕の化合物を、式(V)、(VI)または(VII)：



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は上記定義のとおりであり、そして $Z$ は離脱基である〕の化合物と反応させること、

点にある。不安緩解剤は一般的に常習化する性質を伴っている。

中枢神経系において薬理的活性を示すピリジル—およびピリミジル—ビペラジン誘導体は種々のものが知られている。いくつかの代表例を挙げる事ができる。ブチロフェノン系の神経遮断薬であるアザペロンはブタ用の鎮静剤である。不安緩解作用は5-HT-受容体に対する作用を介してもたらされると考えられている。



フェニル—ブチルまたはフェノキシプロピル

により調製する方法。

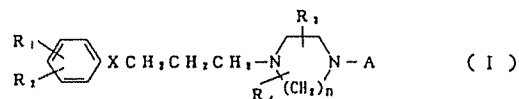
- 13) 好ましくは薬学的に許容される担体、そして、所望により他の薬理活性物質とともに、一般式(I)の化合物の1つ以上を活性成分として含有する薬学的組成物。
- 14) 一般式(I)の化合物を生きた動物体に投与する過程から成る精神障害に罹患した生体の治療方法。

### 3. 発明の詳細な説明

現在臨床に用いられている薬品よりも効果的で副作用の少ない、精神障害治療に用いるのに効率的な薬品が非常に必要とされている。現在使用されている抗精神病薬はある範囲の困難な錐体外運動障害(例えば急性反応失調および遅発性運動異常)を誘発し、そして、分裂症の陰性症状(例えば感情喚起の抑制と鈍化)の改善作用に乏しい。抗うつ剤の主な欠点は、これらが患者の30~40%ではうつ症状を軽減できない

基でビペラジン環の4位を置換されているピリジル—およびピリミジル—ビペラジンが、意外にも、知られた化合物よりも優れた薬理的性質を示すことがわかった。

本発明によれば、次の一般式(I)：



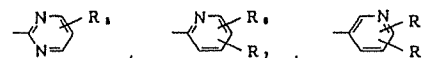
〔式中 $R_1$ はハロゲンまたは水素であり、そして、 $R_2$ はハロゲンであり；

$X$ は酸素、硫黄またはメチレンのいずれかであり；

$R_3$ および $R_4$ は同じかまたは異なっていて、水素および低級アルキルから選択され；

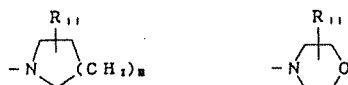
$n$ は2または3であり；

$A$ は次のピリミジル基またはピリジル基：



(式中、 $R_1$ は水素、低級アルキルまたはハロゲンから選択され； $R_2$ および $R_3$ は同じかまたは異なっていて、水素、ハロゲン、低級アルキル、電子供与基、例えば低級アルコキシまたはヒドロキシ、電子受容基、例えばシアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $COOR_4$ 、 $CONR_4R_5$ 。または $CO-B$ （ただし $R_4$ は水素または低級アルキル； $R_5$ および $R_6$ は同じかまたは異なっていて水素、低級アルキルおよびシクロアルキルから選択され；

Bは次の基：



(式中、 $m$ は1、2、3または4であり； $R_{11}$ は水素または低級アルキルから選択される) から選択される) から選択される) である] の新規化合物および薬理学的に活性のあるその塩が提

ましい。

$R_1$ は水素、アルキル、アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノまたはアミド基であるのが好ましい。

Aが2-置換ピリジルであるような化合物で、特に、3位にアルコキシ、ヒドロキシ、アルキル、アミド、シアノまたは水素置換基を有しているものが、特に興味ある化合物である。

式(I)の化合物は、塩基性であることから、酸または酢酸、プロパン酸、グリコール酸、乳酸、マロン酸、砒酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸およびパモイック酸 (pamoic acid) のような有機酸で処理することにより治療効力を有するその酸付加塩に変換してよい。

逆に、塩形態はアルカリで処理することにより遊離の塩基型に変換できる。

式(I)の化合物および薬学的に許容されるその塩は価値ある薬理特性を有しており、精神病、

供される。上記した定義において用いる場合には、低級アルキルとは、炭素原子1～5個を有する直鎖および分枝鎖の飽和炭化水素基を含む意味を有し；シクロアルキルとは炭素原子3～8個を有する環式炭化水素基を含む意味を有し；低級アルコキシとは炭素原子1～5個を有する直鎖または分枝鎖の、飽和炭化水素基を含む意味を有し；そして、ハロゲンとはフルオロ、クロロおよびブロモを含む意味を有する。

$R_1$ は水素であり、そして $R_2$ はハロゲン、好ましくはフルオロであることが好ましい。

$R_3$ および $R_4$ については、水素またはメチル、特に水素が好ましい。

$R_5$ については、水素、アルキルまたはハロゲン、特にフルオロが好ましい。

$R_6$ については、水素、アルキル、アルコキシ、アミド、ニトロ、カルボキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン、ヒドロキシまたはシアノが好

うつ病および不安症のような精神障害の治療に有用である。動物の緊張および不安も治療できる。本発明の化合物は向精神特性を有する。例えば、これらは脳の5-HT<sub>2</sub>およびD<sub>2</sub>の結合部位に対して親和性を示す。挙動試験モデルにおいて、化合物は大脳辺縁性の作用、即ち、探査挙動を調べる試験、例えば階段室試験において強力な作用を示す。

複合5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>親和性を有する化合物、例えばクロザピンは、椎体外系の副作用の小さい抗精神病作用を有する。さらに5-HT<sub>2</sub>結合部位に対する親和性を有する化合物が不安状態と同じくうつ病性疾患にも効力を有することがわかっている。

前記した式(I)の薬理活性化合物の有効量は、通常の投与経路で、そして、経口用途としては薬学的に許容される担体中の溶液、乳濁液、懸濁液、丸剤、錠剤およびカプセル、そして、非

経腸用途としては滅菌溶液の形態のような通常の剤形で、治療目的のために、ヒトまたは動物に投与してよい。活性物質の非経腸投与のためには、賦形剤の担体は滅菌された、非経腸投与可能な液体、例えば水、または非経腸投与可能な油、例えばアラキジン油(arachidic oil)であってよい。

本発明の活性物質は、小規模な治療の場合や比較的軽い体重の対象に投与する場合には極めて少量でも有効であるが、単位投与量は、通常は2ミリグラム以上、好ましくは10、25または50ミリグラム、また、治療する症状および患者の年齢および体重、並びに薬物投与に対する応答により、さらに多い投与量を用いる。

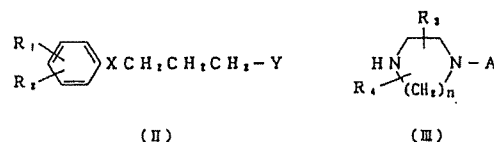
単位投与量は0.1~100ミリグラム、好ましくは10~50ミリグラムであってよい。1日当たり投与量は10ミリグラム~200ミリグラムの範囲であるのが好ましい。1日当たり投与量と同じ

く厳密な固体別用量は、当然ながら、医者または獣医の指示の下に、標準的な医療原則に従って決定する。

#### 調製方法

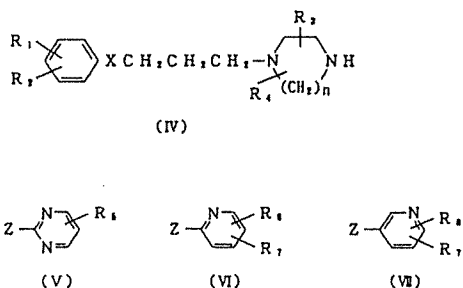
一般式(I)の化合物は慣用の方法で調製する。

#### 方法 1



式(II)(ただし、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ およびXは上記定義のとおりであり、そしてYは適当な離脱基、例えばハロゲンおよびアルキルまたはアリールスルホネート)の化合物を式(III)(ただし、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、Aおよびnは上記定義のとおりである)の化合物と反応させる。反応は通常のN-アルキル化方法を用いて行なってよい。

#### 方法 2



式(IV)(ただし $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、Xおよびnは上記定義のとおりである)の化合物を、式(V)、(VI)または(VII)(ただし $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ および $\text{R}_7$ は上記定義のとおりであり、そしてZは離脱基、例えばハロゲンである)の化合物と反応させる。

#### 実施例

以下の実施例は、記載化合物が意図する目的の為に特に有利なものであるものの、本発明を説明するものであって発明の範囲を制限する意

図は無い。これらの化合物は数コード、a : bで示すが、aはその化合物の調製が記載されている実施例の番号であり、そして、bはその実施例に従って調製された化合物の順番を示している。即ち、化合物1 : 2とは、実施例1に従って調製された2番目の化合物を指す。

化合物の構造はNMR、質量スペクトルおよび元素分析で確認した。融点が表示されている場合、それは未補正のものである。

#### 実施例 1

4- / 4- (p-フルオロフェニル) ブチル /  
- 1- (2-ピリジル) ビペラジンフマレート

4- (p-フルオロフェニル) ブチルクロリド6.0g(0.0323モル)、ピリジルビペラジン5.3g(0.0323モル)、炭酸ナトリウム5.2gおよびヨウ化物0.1gを、20時間150°C(オイルバスの温度)で、キシレン25mlとともに加熱した。

約100°Cまで反応混合物を冷却した後、ト

ルエン50mlを添加し、混合物を濾過した。エーテル25mlを濾液に加えた。有機溶液を水25mlで3回、そして最後に塩化ナトリウム飽和溶液25mlで1回洗浄した。

溶媒を蒸発させて粗製の塩基とし、これをシクロヘキサンで結晶させた。遊離塩基の融点は57~58°Cであった。

次に、遊離塩基をエタノール／エーテルに溶解し、エタノール中過剰のフマル酸を用いてフマル酸塩を沈殿させた。

エタノールから再結晶させて標題化合物(1:1) 4.8gを得た。融点160~161°C。

#### 実施例 2

4- / 4- (p-フルオロフェニル) ブチル / -1- / 2- (3-カルバミルピリジル) / ビペラジン 2塩酸塩

1- / 4- (p-フルオロフェニル) ブチル / ビペラジン 5.9g (0.025モル)、2-クロロニコ

2:2 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 6-クロロ-2-ピリジル / ビペラジン塩酸塩、融点185~186°C

2:3 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 2-ピリミジル / ビペラジン塩酸塩半水和物、融点208~210°C

2:4 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 2-ピリジル / ビペラジン 2塩酸塩、融点233~235°C

2:5 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 3-カルバミル-2-ピリジル / ビペラジン 2塩酸塩、融点240~242°C

2:6 4- / 4- (p-フルオロフェニル) ブチル / -1- / 2-ピリミジル / ビペラジン塩酸塩、融点197~198°C

チン酸アミド3.9g (0.025モル) および炭酸ナトリウム3.1gを、20時間トルエン20mlとともに還流した。

冷却後、得られた固体混合物を酢酸エチルおよび水に溶解した。トルエン／酢酸エチル層を分離し、次に、水および塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上で乾燥した。

溶媒を蒸発させて粗製の遊離塩基とし、これをトルエンから再結晶させた。得られた遊離塩基は135~136°Cで融解した。

遊離塩基5gをエタノールに溶解し、エタノール中過剰の塩酸を用いて2塩酸塩を沈殿させた。再結晶により標題化合物(2:1) 3.0gを得た。融点210~213°C。

本質的に同じ方法により、相当する出発物質から、以下の化合物を調製した(純粋な塩基または相当する塩として、フラツシユクロマトグラフィーにより単離精製した)。

2:7 4- / 4- (p-フルオロフェニル) ブチル / -1- / 2-ピリジル / ビペラジンフマル酸塩、融点160~161°C

2:8 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 3-ニトロ-2-ピリジル / ビペラジン塩酸塩、融点182~183°C

2:9 4- / 4- (p-フルオロフェニル) ブチル / -1- / 6-クロロ-2-ピリジル / ビペラジン塩酸塩、融点150~151°C

2:10 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 6-メトキシ-2-ピリジル / ビペラジンフマル酸塩、融点185~186°C

2:11 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 3-カルバミル-2-ピリジル / 1,4-ジアザシクロヘプタ

- ン / 砒酸塩、融点148~150°C (塩基の融点140~141°C)
- 2:12 4- / 4- (p-フルオロフェニル) ブチル / -1- / 3-エトキシ-2-ビリジル / ビペラジン 2 塩酸塩、半イソプロパノール半水和物、融点168~169°C
- 2:13 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- (3-カルバミル-2-ビリジル) 2,5-トランスジメチルビペラジン1,5フマル酸塩、融点172~173°C (塩基の融点115~116°C)
- 2:14 4- / 4- (p-フルオロフェニル) ブチル / -1- / 6-メチル-2-ビリジル / ビペラジンフマル酸塩、融点172~173°C
- 2:15 4- / 3- (3,4-ジフルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 6-メチル-2-ビリジル / ビペラジン 2 塩酸塩、分解

シル) プロピル / -1- / 2-ビリジル / ビペラジン 2 塩酸塩、融点150°C

- 2:21 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 5-モルホリノ-カルボニル-2-ビリジル / ビペラジン
- 2:22 4- / 4- (p-フルオロフェニル) ブチル / -1- / 3-ビペリジノカルボニル-2-ビリジル / ビペラジン

#### 実施例 3

5-HT<sub>2</sub>受容体との親和性

リガンドとして<sup>3</sup>H-ケタンセリンを用いて、Leysen等(Mol. Pharmacol., 21, 301~14, 1982)の記載と本質的に同様にして結合アッセイを行なった。

230°C

- 2:16 4- / 3- (3,4-ジフルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 3- (N-メチル-カルバミル) -2-ビリジル / ビペラジン1,5塩酸塩、融点211~213°C
- 2:17 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 3-ヒドロキシ-2-ビリジル / ビペラジン 2 塩酸塩、融点240°C (塩基の融点105°C)
- 2:18 4- / 3- (p-フルオロフェノキシ) プロピル / -1- / 3-トリフルオロメチル-6-クロロ-2-ビリジル / ビペラジン塩酸塩、融点190°C
- 2:19 4- / 3- (p-フルオロチオフェノキシ) プロピル / -1- / 3-カルバミル-2-ビリジル / ビペラジン 2 塩酸塩、融点205°C
- 2:20 4- / 3- (p-フルオロチオフェノキシ)

表 1

化 合 物	K <sub>i</sub> (nM)
2: 9	7
2: 10	11
2: 19	7

表1に示した化合物は本発明を制限する目的のものではなく、式(I)の範囲内の化合物の有用な薬理活性を例示したのみである。

#### 実施例 4

以下の処方、本発明の薬理活性化合物の全てに対する代表例である。適当なカプセル処方の例を示す。

	カプセル当り, mg
活性成分、塩として	10
乳 糖	250
澱 粉	120
ステアリン酸マグネシウム	5
計	385

活性成分の量を増加させる場合は、乳糖の量を減少させてよい。適当な錠剤処方を示す。

錠剤あたり, mg	
活性成分、塩として	10
じやがいも澱粉	90
コロイド状シリカ	10
タ ル ク	20
ステアリン酸マグネシウム	2
ゼラチン5%水溶液	25
計	157

注射による非経腸適用のための溶液は、好ましくは約0.5～約5重量%の濃度で、活性物質の水溶性の薬学的に許容される塩の水溶液として調製できる。これらの溶液は安定剤および／または緩衝剤も含有してよく、そして、好都合には種々の投与単位アンプルとして提供してよい。

第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/535	AAN	
31/55		
C 07 D 213/82		8314-4C
239/42	Z	6529-4C
401/04		6742-4C

⑦発明者 クルト・ハリー・ノルドヴィー スウェーデン国エス-213 63 マルミヨ、グランホルムスガタン 1.